

# ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

SZÁNTAY CSABA

TERMÉSZETES  
SZERVES ANYAGOK  
SZINTÉZISE



25

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



ÉRTEKEZÉSEK  
EMLÉKEZÉSEK

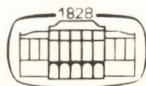
# ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

SZERKESZTI  
TOLNAI MÁRTON

SZÁNTAY CSABA

TERMÉSZETES  
SZERVES ANYAGOK  
SZINTÉZISE

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982.  
évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és  
levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak  
napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/1/1982.  
számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 3917 9

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1984, Szántay Csaba

Printed in Hungary



## BEVEZETÉS

A természetes szerves anyagok szintézisének tanulmányozása Magyarországon hosszú múltra tekinthet vissza.

*Zemplén Géza* a Nobel-díjas *Emil Fischernél* Berlinben szerzett tudásával felvértvezve 1913-ban alapította meg a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékét, ahol mindennek előtt szénhidrátok és glikozidok félszintézisével, ill. szintézisével foglalkozott. Iskolájából számos, szintetikus problémákkal foglalkozó kutató került ki. Jőmagam is ebben az iskolában tanultam és az ötvenes évek elején cukorkémiával, majd később *Beke Dénes* vezetésével alkaloidkémiával foglalkoztam.

A század első felében a természetes anyagok totálszintézise még elsősorban azt a célt szolgálta, hogy a vegyületek feltételezett szerkezetét egyértelműen bizonyítsa. Később a szerkezetkutatás módszereinek, elsősorban a spektroszkópia különböző ágainak a fejlődése ezt az aspektust némileg háttérbe szorította, bár máig sem tette nélkülözhetővé.

Mi hát akkor ma ezeknek a totálszintéziseknek elsődleges célja?

A természetes anyagok között számos, gyakorlatilag fontos vegyülettel találkozunk. Ezek az anyagok a nagy mennyiségben rendelkezésre

álló szénkéimiai, vagy még inkább petrolkéimiai alapanyagokból sokszor *olcsóbban* állíthatók elő, mint az eredeti növényi vagy állati forrásból. Gondoljunk itt történelmi példaként az indigó nevű színezék totálszintézisére, amely minőségi változások kezdetét jelezte az egész textiliparban.

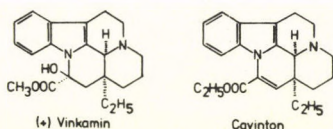
Manapság elsősorban olyan biológiailag aktív anyagok előállítását igényli a társadalom, amelyek lehetnek pl. gyógyszerek, illatszerek, inszekticidek (mint pl.: a piretrinek). További példaként szolgáljon a rovarpopulációkat szabályozó hormonok és csalogatóanyagok.

Amint már fentebb említettem, a totálszintézis egyik célja lehet az iparilag olcsóbb előállításmód megvalósítása. Sokszor azonban a *természetes forrás*, az árából függetlenül, egyszerűen *nem elégséges* arra, hogy a szükségleteket ki lehessen belőle elégíteni, tehát szintetizálni kell a kívánt anyagot. További cél lehet a molekula *szerkezetének* olyan típusú *variálása*, amely az eredetinel jobb hatású terméket eredményez és amely csak totálszintézissel érhető el. A tudományos cél pedig e szintézisek közben az *anyag* tulajdonságainak, viselkedésének jobb megismerése, új reakciók felfedezése.



## INDOL-ALKALOIDOK SZINTÉZISE

Saját munkáinkból először az alkaloidkémia területéről kívánok példákat felhozni.



**1. ábra**

A hatvanas években a Kőbányai Gyógyszerárugyár munkatársai, *Szász Kálmán* vezetésével, izolálták a vinkaminnak elnevezett alkaloidot a télizöld meténgből (*vinca minor*-ből). Az anyagról a biológiai vizsgálatok során kiderült, hogy specifikus agyértágító hatással rendelkezik, és mint ilyen, gyógyszerként is forgalomba került külföldön is és Devincan néven itthon is.

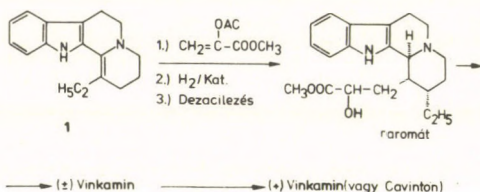
A Kőbányai Gyógyszerárugyár kutatói számos félszintetikus származékot is előállítottak a vinkaminból kiindulva, és ezek vizsgálata közben kiderült, hogy az apovinkaminsav-etilészter (Cavinton) az alapmolekulánál is kedvezőbb biológiai hatásokat mutat (1. ábra).

A vinkamin és a Cavinton totálszintézisére azért volt szükség, mivel a télizöld meténg nagyüzemi körülmények között nem termesztethető, így hazánkban egyszerűen nem volt megfelelő nyersanyagbázis.

Csoportunk a Kőbányai Gyógyszerárugyár *Kreidl János* által vezetett technológiai osztályával szoros együttműködésben kidolgozta ezen anyagok ipari totálszintézisét. Ezzel az eljárással gyártott vinkamin és Cavinton együttes termelési értéke ma már igen jelentős.

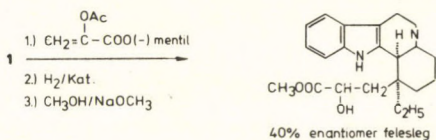
A szintézissel azonban tovább foglalkoztunk, elsősorban annak enantioszelektív jellegét kívánjuk növelni. A szóban forgó indolalkaloidoknak ugyanis csak az egyik enantiomer formája kerül forgalomba.

Az enantioszelektív közelítést megvalósíthatjuk pl.: aszimmetrikus indukció alkalmazásával (2. ábra).



2. ábra

Az eredeti, triptaminból kiinduló szintézisünk [1] során akirális anyagokhoz jutunk az 1 enaminig bezárólag. Az enamin akirális, de prokirális tulajdonságú termék, így erre a vegyületre az ugyancsak akirális  $\alpha$ -acetoxiakrilsavat adicionálva racém adduktot nyerünk. Az utóbbi vegyület  $\text{C}=\text{N}$  kettős kötését redukálva, majd a nyert anyagot deza-



### 3. ábra

etilezve és oxidálva a racém vinkaminhoz jutunk.

Ugyanezt a reakciót megismételhetjük királis centrumot tartalmazó  $\alpha$ -acetoxi-akrilsav-származékokkal is [2]. Segédkiralitást hordozó anyagként az olcsó, természetes L-mentolt használtuk. Az  $\alpha$ -acetoxi-akrilsav-metilészter helyett az L-mentilésztert alkalmazva reakciópartnerként ugyancsak végbemegy az addíció. Az előbb említett reakciókat elvégezve, vagyis redukálva, dezacetilezve az anyagot — beiktatva egy metil-észterre történő átészterezést is —, majd a terméket oxidálva már optikailag aktív vinkaminhoz lehetett jutni, mintegy 40%-os enantiomer felesleggel (3. ábra).

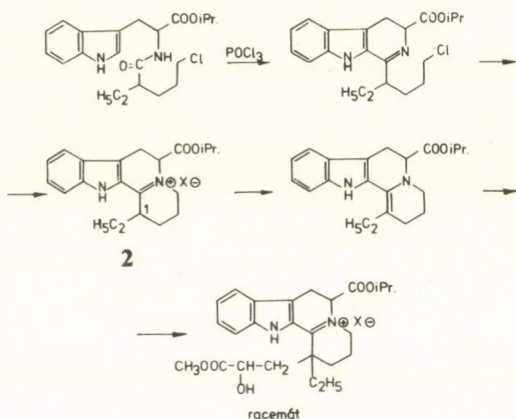
Azt — természetesen — nem lehetett előre látni, hogy vajon az L-mentol használata sikeres aszimmetrikus indukció esetén melyik enantiomer feleslegét fogja eredményezni. Szerencsére a természetes, a poláros fénysíkját jobbra forgató vinkaminból nyertük a nagyobb mennyiséget.

Habár ez a módszer lényegesen javítja a kívánt enantiomerre vonatkozó kitermelést,



mégis további, tökéletesebb megoldásokat kerestünk.

Tovább kutattunk a természet királis raktárában. Az L-triptofán ma már könnyen hozzáférhető, viszonylag olcsó kiinduló anyag. Kísérreljük meg ezt használni az akirális triptamin helyett kiinduló anyagként.



4. ábra

A triptaminnál alkalmazott lépésekkel lehetett elkészíteni azt az imminiumsó-származékot (2), amely azonban most már királis, hiszen aszimmetriacentrumot tartalmaz az észtercsoport mellett [3] (4. ábra).

Ebből a sóból kell tehát nekünk enamint generálnunk bázis segítségével, és a képződő enamint reagáltatni a kívánt elektrofil partnerrel, majd miután kialakult az újabb aszimmetria-

centrum, a nem kívánt észtercsoportot el kell távolítanunk.

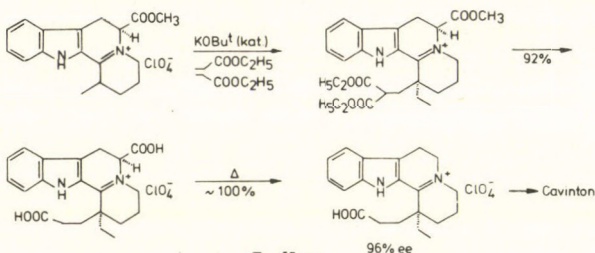
A sikernek két lényeges előfeltétele van. Az egyik feltétel, hogy az elektrofil ágens addíciója kellő diasztereoselektivitással játszódjék le; ugyanakkor el kell kerülnünk a triptofánszármazék racemizációját a bázikus közegben. Ez utóbbi feltétel teljesítése nem könnyű. Gondoljuk el ugyanis, hogy miközben az imminumsóból enamint képezünk, protont kell bázis segítségével leszakítanunk a molekulából, mégpedig az 1. sz. helyzetből. Ugyanakkor az észtercsoport melletti szénatomról eltávolítva a protont, az észtercsoport elektronvonzó hatása miatt stabilisabb karbaniont kapunk, mint amelyet nyernénk az enaminhoz vezető úton. Ha viszont az észtercsoport melletti szénatomon karbanion alakul ki, elkerülhetetlen a racemizáció az addíciót megelőzően.

Valóban, az enamint ekvivalens bázis segítségével felszabadítva sójából és a terméket egyszerű akrilsavszármazékokkal reagáltatva, csak racém vegyületet lehet izolálni mint aduktot. Mit lehet itt tenni?

A kevésbé stabilis karbaniont csak kinetikusan kontrollált körülmények között tudjuk képezni, és mivel az így kialakuló képződmény élettartama feltehetőleg viszonylag rövid, igen erős elektrofil partnert kell számára keresnünk.



Ilyen erősen elektrofil partnernek bizonyult pl.: az akrolein és még inkább a metilén-malon-észter. A kinetikusan kontrollált reakciót elő-



segíthetjük erős, vagy nagy térkitöltésű bázissal, mint amilyen a *K-terc*-butilát, ha azt katalitikus mennyiségben alkalmazzuk. Ilyen körülmények között az egyszerű akrilátok nem reagálnak, míg az akrolein vagy a metilén-malon-észter igen (5. ábra).

A két utóbbi reagens között is van némi különbség. Akroleint használva reakciópartnerként kismértékű racemizáció figyelhető meg, míg metilén-malon-észterrel ez a folyamat nem megy végbe, és az utóbbi reagens alkalmazásával 96%-os kitermeléssel nyerhető az optikailag aktív addukt [4].

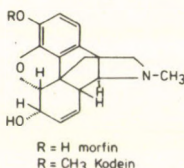
Az addukt hidrolízise a dikarbonsavat szolgáltatja 92%-os kitermeléssel, amely hevítve közel kvantitatíve nyújtja a monokarbonsavat. Ez utóbbit metil-észterre alakítva és egy autentikus mintával összehasonlítva kiderült,

hogy a terméket a kívánt abszolút konfigurációval és 96%-os optikai tisztaságban nyertük.

A redukált karbonsav könnyen laktámmá, majd *terc*-butil-nitrillel oximmá alakítható. Az utóbbit etanolos savval kezelve az optikailag tiszta Cavintonhoz, metanolos savval reagáltatva pedig Vinkaminhoz jutunk.

## A MORFIN STRUKTÚRA KIALAKÍTÁSA

Nincs talán egyetlen olyan alkaloid sem, amelynek nevét olyan sok nem vegyész ismerné, mint a morfinét. Ez a legősibb narkotikum, igen hatásos analgetikum. Morfin az alkaloidok királya. *O*-metil-származékának, a kodeinnek

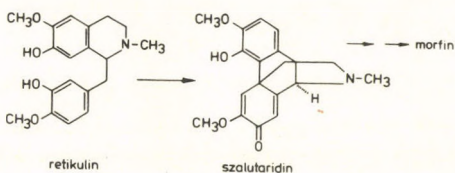


**6. ábra**

gyógyszeripari jelentősége még nagyobb, hiszen szélesebb körben használják (6. ábra).

A morfin szintézisével való foglalkozás morális kérdés is. Mindaddig, amíg a morfint és a kodeint a Közel- és Távol-Keleten egyaránt nagy mennyiségben és szabadon termesztett mákból állítják elő, a világpiac, értem ezalatt a kábítószer-világpiacot is, ellenőrizhetetlen lesz. Mihelyst azonban ezeket a termékeket totál-szintézissel gyógyszergyárak készítik, közel azonos, vagy akárcsak kissé magasabb áron, mint a jelenlegi, a kábítószer-kereskedelem ellenőrzése sokkal kedvezőbb helyzetbe kerül.

*Robinson* már 1925-ben felvetette azt a lehetőséget, hogy a morfin bioszintézise során a



**7. ábra**

fenolos oxidatív kapcsolás esetleg szerepet játszhat (7. ábra).

Ezt az elképzelést *Barton* [5] tovább finomította. Elképzelése szerint a retikulin nevű alkaloid volna a bioszintézis kiinduló anyaga, amely fenolos oxidatív kapcsolással a morfin struktúra jegyeit már magán viselő szalutari-dinné alakul át. Az utóbbi pedig további reakciók során alakul morfinná, ill. kodeinné.

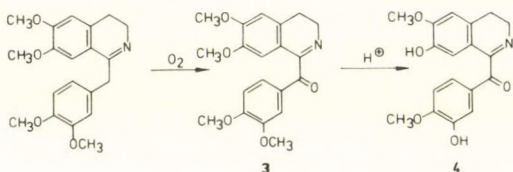
A szintetikus munkát erre a biogenetikus útra alapoztuk, és a Chinoin támogatásával indítottuk meg. Úgy véltük, hogy a papave-ringyártás révén nagy mennyiségben rendelkezésre álló és olcsó intermedierekre alapozva kell a retikulint elkészíteni. Munkánk megkezdésekor a papaverin mintegy 20 US dollár/kg ára állt szemben a mintegy 1200 US dollár/kg kodeinszulfát árával, így nem tűnt lehetetlennek egy gazdaságos totálszintézis sem.

A retikulin előállításának legegyszerűbb módja lenne magának a papaverinnek, vagy a dihidro-, vagy a tetrahidroszármazékának



olyan szelektív demetilezése, amely egyenesen a retikulin típushoz vezet.

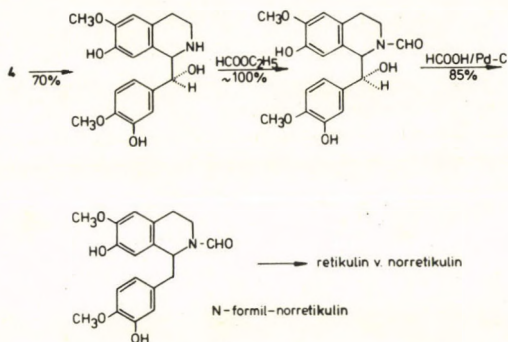
Ezt a problémát a *Hoffmann-La Roche* gyógyszergyár kutatói, *Teitel* és *Brossi* [6] igen alaposan vizsgálták és megállapították, hogy az egyes metoxicsoportok relatív hasadási sebessége nem felel meg a kívánalmaknak, és retikulin típusú anyagot még nyomokban sem sikerült nyerniök. Milyen megoldást lehet mégis találni?



8. ábra

A dihidro-papaverin a levegő oxigénjével könnyen, ún. dihidropapaveraldinná (3) oxidálható, olyannyira, hogy ez az utóbbi vegyület a papaveringyártás során mint nehezen kiküszöbölhető melléktermék lép fel. Ennek a vegyületnek a polarizációs viszonyai viszont már olyanok, hogy az újonnan bevitt funkcióhoz képest *meta*-helyzetű metoxicsoportok hasadása várható savas körülmények között. Ez valóban így is történt, és a retikulin típusú anyaghoz (4) jutottunk, amelyből még el kell azonban távolítani a karbonil funkciót. Ezt a feladatot néhány egyszerű lépésben meg lehet oldani [7] (9. ábra).



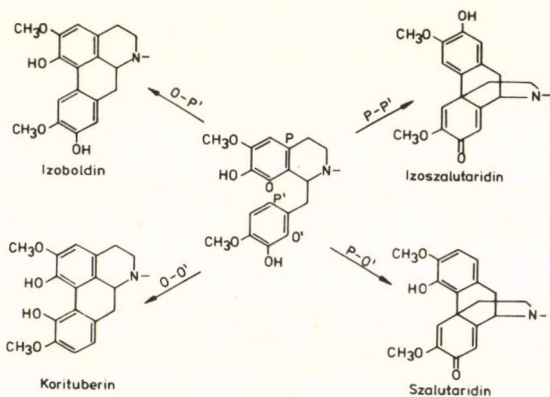


9. ábra

A 4 oxo-vegyület katalitikus vagy borohidriddel történő redukciójával a megfelelő benzilalkohol-származékhoz juthatunk. Ezt formilézve, a terméket ismét redukálva az *N*-formil-norretikulint nyerjük, amely további redukcióval az *N*-metil-származékot, azaz a retikulint szolgáltatja.

Ahogy említettem, a retikulinnak a morfinán struktúrát tartalmazó szalutaridinné történő oxidációja a biogenetikus út.

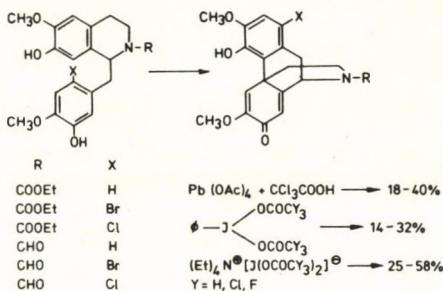
Az irodalom számos kísérletet ismertet az *in vivo* oxidációnak *in vitro* történő kivitelezésére. A reakció eredményeként azonban csak izoboldint (*o*—*p'* kapcsolás), izosalutaridint (*p*—*p'* kapcsolás) és korituberint (*o*—*o'* kapcsolás), izolálták, szalutaridint (*p*—*o'* kapcsolás) pedig egyáltalán nem kaptak. Ennek oka, hogy az *o'* és a *p* helyzet összekapcsolásához vezető úton a molekulának különleges konformációt kell



10. ábra.

felvennie. *Barton* volt az első, aki ezt az *in vivo* folyamatot *in vitro* is sikerrel tudta utánózni [8]. A retikulint vas(III)-cianiddal oxidálva, a reakcióelegyben izotóphígításos technikával mintegy 0,03%-os kitermeléssel sikerült szalutaridint kimutatnia; izolálnia az anyagot nem sikerült.

A reakció mechanizmusára vonatkozó elképzeléseket vizsgálva arra a feltételezésre jutotunk, hogy a reakció kimenetelére döntő befolyással lehet bizonyos savak hozzájárása. Valóban, az említett folyamatot triklór-ecetsav jelenlétében ólom-tetraacetát oxidálószerrel megismételve, a szalutaridint kristályos állapotban tudtuk izolálni 2,6%-os kitermeléssel [9]. Habár ez az eredmény a *Barton*-féle megfigyeléssel szemben minőségi változást jelent,



11. ábra

nemcsak annyiban, hogy a kitermelés közel 1000%-kal nőtt, hanem annyiban is, hogy az anyag kristályosan izolálható volt, de gyakorlati szempontból ez a 2,6%-os kitermelés még mindig alacsony.

Amerikai kutatók [10] nem magát a retikulint, hanem a norretikulinnak *N*-acilezett származékát oxidálták talliumsókkal, amikor is 10–30%-os kitermeléssel nyerték a morfinán struktúrát. Feltételezték, hogy a tallium a fenolos hidroxillal olyan kelátot képez, amely a molekulát a kellő konformációba kényszeríti. Az *N*-acil vegyületekkel végzett saját kísérleteink [11] azonban azt bizonyították, hogy kelációra képtelen oxidálószerekkel, pl.: jód-származékokkal is sikeres lehet az oxidáció akkor, ha az említett módon, vagyis triklórecetsav jelenlétében végezzük a reakciót (11. ábra).

Modellvegyületek vizsgálata azt mutatta, hogy ha a nitrogénen nagy térkitöltésű csoportokat helyezünk el, akkor az az 1-benzil-csoportot olyan konformációba kényszeríti, amelynek eredményeként a  $p-o'$  kapcsolat kedvezményezetté válhat.

A nitrogén *terc*-butoxikarbonil-csoportot tartalmazó retikulinszármazékokat is elkészítettük, és azt ólom-tetraacetáttal, triklór-ecetsav jelenlétében oxidáltuk. És valóban, a kitermelés lényegesen javult, mintegy 40%-ban tudtunk szalutaridinszármazékot, vagyis morfinán struktúrát izolálni a  $p'$  helyzet védelme nélkül.

A szalutaridinszármazékot jó kitermeléssel végbemenő lépésekkel sikerült tebainná, és abból önmagában már ismert módon kodeinné és morfinná alakítani.

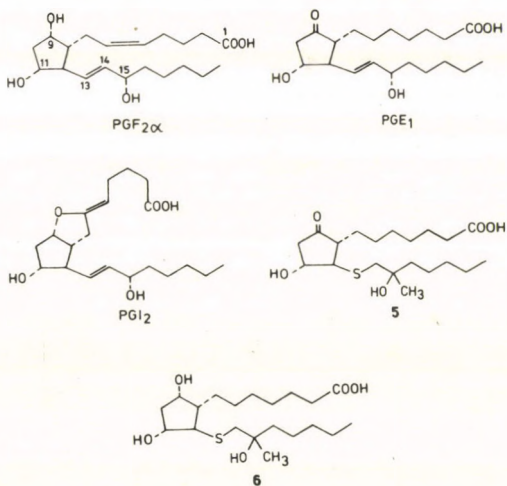
Az eljárás természetesen még további finomításokra és fejlesztésre szorul ahhoz, hogy ipari módszer lehessen belőle.



## PROSZTANOIDOK SZINTÉZISE

A természetes szerves anyagok területén folyó munkáink közül harmadikként a prosztaglandint és származékait, általánosan szólva a prosztanoidokat említeném.

Az 1982. évi orvosi Nobel-díjat két svéd vegyész, *Bergström* és *Samuelson*, valamint az angol *Vane* kapta a prosztaglandinok területén végzett kutatásaiért. Ez mutatja, hogy tudományosan is érdekes helyre nyúltunk, amikor több mint egy évtizede a Chinoin Gyárral közösen a



12. ábra



prostaglandinok totálszintézisének megvalósítását tűztük ki célként.

A prosztanoidok a természetes zsírsavak családjába tartoznak és majdnem minden emlősszövetben megtalálhatók. A 12. ábra a prosztanoidok néhány főbb típusát mutatja. A prosztanoidok koncentrációja az élő szövetekben azonban rendkívül kicsi, néhány mikrogramm/g. Aktivitásuk azonban majdnem egyedülálló, az emberi simaizom már  $10^{-11}$  g/kg-os koncentrációkra is reagál. A  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t a Chinoin 1975 óta forgalmazza *Enzaprost* néven. A készítmény elsősorban az állattenyésztésben játszik szerepet. A szerv és szövetspecifitás hiánya azonban bizonyos problémákat okozhat, ezért világszerte széles körű kutatások folynak specifikusabb analogonok előállítására.

Ez a cél vezetett bennünket is, amikor tia- és oxa-származékokat kívántunk elkészíteni.

Ilyen típusú tia-származékok (5, 6) előállításáról már *Orth* és *Radunz* [11] is beszámolt, megfelelő merkaptánoknak 4-hidroxi-ciklopentenonokra történő addíciójával.

Amikor programunk keretében megvizsgáltuk ezt a reakciót, meglepődve tapasztaltuk, hogy a főtermék nem az említett szerzők által leírt anyag [13].



### 14. ábra

mennyiségben volt kimutatható, ehelyett két másik anyag (8 és 9) jelentkezett főtermékként.

Több hipotézist állíthatunk fel a két új anyag keletkezésére vonatkozólag. A 14. ábra az általunk javasolt mechanizmust mutatja be. Eszerint első lépésben a kívánt vegyület képződik ugyan, amely azonban bázis katalizált vízvesztés hatására A-típusú prosztano-iddá alakul. Az utóbbi vegyület bázis katalizálta enolizációját követi az alsó lánc vándorlása. A kettős kötés szimultán átrendeződése a közbenső termék anionhoz vezet, amelyből két termék vezethető le.

Az anion protonálása a kevésbé stabilis 8 tioéterhez vezet, míg a kettős kötés vándorlása, és az így képződő anion protonálása a termodinamikailag stabilisabb tioétert adja.

Ami az átrendeződés lényegében egy koncertikus 1,5-szigmatrop vándorlás, amelyet 1,5-hidrogén-vándorlás követ, és ez utóbbi folyamat nyújtja a stabilisabb izomert.

A javasolt mechanizmust az alábbi kísérleti tények támasztják alá. A PG sorban az A-típushoz vezető dehidratálás bázikus körülmények között jól ismert és dokumentált reakció. A termékarány a reakcióidő függvénye volt. Rövidebb idő (12 óra) után félbeszakítva a szobahőmérsékleten vezetett reakciót, az intermediér enolátból gyorsabban képződő 8 tioéter volt a főtermék. Hat nap után feldolgozva az



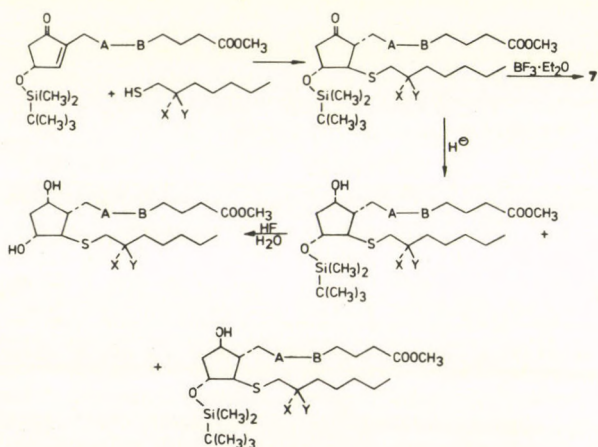
elegyet, vagy magasabb hőmérsékleten végrehajtva a reakciót, a termodinamikussal kontroll mellett képződő **9** volt kizárólag izolálható.

Márészt az izolált **7** tiaporsztanoid hasonló körülmények között rövidebb idő alatt **28** és **29** keverékévé, hosszabb idő alatt pedig kizárólag **9**-cé alakult át, tehát **7** valóban lehetséges intermedier.

A javasolt reakciómechanizmust alátámasztó érvek között talán a legerősebb a termékek kiroptikai tulajdonságának vizsgálatából adódik. A Woodward–Hoffmann-szabály értelmében ugyanis az 1,5 szigmatrop vándorlás sztereoszelektíven szuprafaciális módon kell hogy végbemenjen. Ez azt jelenti, hogy az átrendeződés során nem szabad, hogy a molekula elveszítse optikai aktivitását és az ábrán jelzett abszolút konfigurációval kell rendelkeznie. Valóban, a molekula CD spektrumának vizsgálata igazolta a C-4 kiralitás-centrum várt konfigurációját.

Ezzel szemben az 1,5 hidrogénvándorlás akirális intermedieren keresztül megy végbe, ezért racém vegyülethez kell hogy vezessen. A várakozásnak megfelelően **9** valóban racemát-nak bizonyult.

A mechanizmus ismeretében kézenfekvő volt, hogy a hidroxilcsoportot védeni kell. Ezért a merkaptánokat a megfelelő szililvegyülettel reagáltattuk és viszonylag gyors reakcióban a



15. ábra

várakozásnak megfelelő adduktot izoláltunk. A védőcsoport eltávolítása után a kívánt tiaproasztanoidot nyertük jó termeléssel (15. ábra).

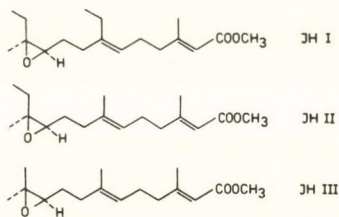


## JUVENOIDOK SZINTÉZISE

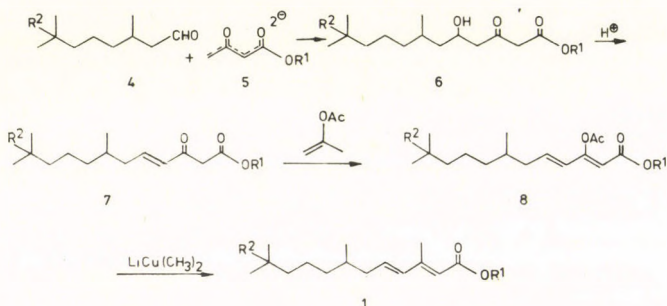
A természetes szerves anyagokkal foglalkozó kutatási területeink közül utolsó példaként említeném a rovarhormonokat és feromonokat. Ezek az anyagok rendkívül fajspecifikusak, a természeti környezetet kímélik, melegvérűekre teljesen ártalmatlanok, és mint ilyenek a jövő és részben már a jelen inszekticidjeinek tekinthetők. Az *Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár* támogatásával folytatjuk ezen vegyületek szintézisére irányuló tevékenységünket.

A juvenilhormonok adagolásainak eredményeként a rovarból nem lesz ivarérett egyed, és így a rovarpopuláció megfelelő ellenőrzés alatt tartható.

Egyik legeredményesebb alkalmazási módja nyalósó alkotórészeként szarvasmarháknak történő adagolása. Az anyag a béltraktuson át az istállótrágyába kerül, ezen keresztül pedig a trágyába rakott légypetékbe. Így valósítható meg közelítőleg a légymentes istálló. Ezt a



16. ábra



17. ábra

nyalósót az EGYT már előállítja, és a Bábolnai Állami Gazdaságban igen jó eredményeket értek el vele.

Ugyancsak rövidesen forgalomba kerül a juvenilhormont tartalmazó spray, amely a fáraóhangyák fékentartására hivatott. Az Egyesült Államok déli részében a készítmény jól bevált erre a célra, úgyhogy minden más inszekticid ilyen irányú használatát betiltották.

A 17. ábrán röviden ábrázolom egy gyakorlatilag értékes juvenoidra kidolgozott és szabadalmaztatott szintézisünket.

A szintézis első lépésében acetoecetészterből két lépésben dianiont képeztünk, a célból, hogy az  $\alpha$ -helyzetű szénatomot reagáltathassuk. A dianiont citronellalszármazékkal reagáltatva, majd a képződő ketoalkoholt savval kezelve a telítetlen oxo-vegyületet nyertük. Az utóbbiból enol-foszfátot képeztünk. A reakcióban a Z, E

és az E, E geometriájú vegyületek 7 : 3 arányban képződött, amelyet elválasztás nélkül dialkil-lítium-kupráttal reagáltatva nyertük az altozid nevű juvenoidnak és sztereoizomerjének 7 : 3 arányú elegyét. Az izomereket kromatográfiásan választottuk szét. Az utóbbi, kényelmetlen művelet elkerülése érdekében további kísérleteket folytattunk a sztereoszelektivitás növelésére. A ketont izopropenil-acetáttal kezelve, 95% feletti mennyiségben kaptuk a Z,E konfigurációjú enolacetátot, amelyből lítium-dimetil-kupráttal olyan tisztaságban nyertük a végterméket, hogy további kromatográfiára már nem volt szükség [14].

Remélem az elhangzott példákkal meggyőzően sikerült igazolnom, hogy a természetes szerves anyagok és analogonjaik szintézisével kapcsolatos kutatómunka mind gyakorlati, mind pedig tudományos vonatkozásban hasznos tevékenységet takar.



## IRODALOM

- [1] SZÁNTAY, CS., SZABÓ, L. és KALAUS, GY.: Tetrahedron Letters **1973**, 191
- [2] SZÁNTAY, CS., SZABÓ, L. és KALAUS, GY.: Tetrahedron **33**, 1803 (1977)
- [3] SZABÓ, L., KALAUS, GY., NÓGRÁDI, K. és SZÁNTAY, CS.: Acta Chimica Acad. Sci. Hung. **99**, 73 (1979)
- [4] SZABÓ, L., SÁPI, J., NÓGRÁDI, K., KALAUS, GY. és SZÁNTAY, CS.: Tetrahedron (sajtó alatt)
- [5] BARTON, D. H. R. és COHEN, T.: „Festschrift Prof. Dr. Arthur Stoll zum Siebzigsten Gebrutstag” Birkhäuser Verlag, Basel 1957, 117. old.
- [6] TEITEL, S. és BROSSI, A.: Heterocycles, **1**, 73 (1973)
- [7] DÖRNYEI, G., BÁRCZAI-BEKE, M., BLASKÓ, G., PÉCHY, P. és SZÁNTAY, CS.: Tetrahedron Letters, **1982**, 2913
- [8] BARTON, D. H. R., BHAKUNI, D. S., JAMES, R. és KIRBY, G. W.: J. Chem. Soc. C., **1967**, 128
- [9] SZÁNTAY, CS., BÁRCZAI-BEKE, M., PÉCHY, P., BLASKÓ, G. és DÖRNYEI, G.: J. Org. Chem., **47**, 594 (1982)
- [10] SCHWARTZ, M. A. és MAMI, I. S.: J. Amer. Chem. Soc., **97**, 1239 (1975)
- [11] SZÁNTAY, CS., BLASKÓ, G., BÁRCZAI-BEKE, M. és DÖRNYEI, G.: Tetrahedron Letters, **1980**, 3509
- [12] ORTH, D. és RADUNZ, H. E.: Top. Current Chem., **72**, 80 (1977)
- [13] NOVÁK, L., KOLONITS, P., SZÁNTAY, CS., ASZÓDI, J. és KAJTÁR, M.: Tetrahedron, **38**, 152 (1982)



[14] NOVÁK, L., SZÁNTAY, CS., ROHÁLY, J., KIS-  
TAMÁS, A., VARJAS, L. és CSUTÁK, J.: U. S.  
Patent 4.344.959 (1982)

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó és Nyomda főigazgatója

Felelős szerkesztő: Nagy Tibor

A tipográfia és a kötéstervezés Löblin Judit munkája

Műszaki szerkesztő: Érdi Júlia

Terjedelem: 1,58 (A/5) ív — AK 1713 k 8487

HU ISSN 0236-6258

13446 Akadémiai Kiadó és Nyomda

Felelős vezető: Hazai György



Ára: 14,- Ft